



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Ano lectivo 2015/2016

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina

Transplante uterino

Margarida Teixeira Farias Meira de Carvalho

Nº aluna 12708

Trabalho efectuado sob orientação de:

Dr. Joaquim Nunes

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Director: Prof. Doutor Carlos Calhaz Jorge

Índice

Resumo / Abstract.....	3
1. Introdução	4
2. Metodologia	5
3. Resultados e discussão	6
3.1. Infertilidade	6
3.1.1. Infertilidade de causa uterina	6
3.1.2. Impacto psicológico	9
3.2. Transplante uterino	10
3.2.1. Primeira tentativa em humanos	10
3.2.2. Estudos animais.....	11
3.2.2.1. Técnica de anastomose vascular	13
3.2.2.2. Preservação do órgão <i>ex vivo</i>	13
3.2.2.3. Rejeição e imunossupressão	15
3.2.2.3.1. Padrões de rejeição.....	15
3.2.2.3.2. Eficácia da imunossupressão.....	15
3.2.2.3.3. Compatibilidade com o desenvolvimento fetal.....	16
3.2.2.3.4. Monitorização da rejeição	17
3.2.2.4. Gestações e descendência	18
3.2.3. Ensaio clínico em humanos.....	18
3.2.4. Tipos de dadoras	22
3.3. Considerações éticas.....	23
3.4. Perspectivas futuras	25
4. Conclusão.....	26
5. Agradecimentos	27
6. Referências bibliográficas.....	28

Resumo

A infertilidade de causa uterina afecta cerca de 3-5% da população geral, sendo a adopção e a gestação de substituição as únicas opções para estes casais atingirem a parentalidade, dado que é um problema ainda sem tratamento. Nas últimas décadas, foram realizados diversos estudos animais com o objectivo de demonstrar a viabilidade, segurança e eficácia do transplante uterino como tratamento da infertilidade de causa uterina, o que permitiu a passagem para a fase de investigação clínica em humanos. Até à data nasceram quatro bebés saudáveis e uma gestação está perto do termo, levantando esperança para as mulheres em todo o mundo que carecem de um útero funcionante. Apesar do aparente sucesso, o transplante uterino é gerador de controvérsia na comunidade médica e científica.

Abstract

Uterine factor infertility affects 3-5% of the general population. Adoption and surrogacy are the only viable options for these couples to become parents, since it is a medical problem yet without treatment. In the last decades, multiple animal studies have been developed to demonstrate the viability, safety and efficacy of uterine transplant as a possible solution to the above mentioned problem, which made it possible to cross the threshold to the human clinical trial phase. To date, four babies have been born and one pregnancy is nearly complete, bringing hope for all women in the world who are lacking a well-functioning uterus. In spite of its apparent success, uterine transplant still generates controversy between experts in the scientific community.

Introdução

A infertilidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como a ausência de uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas.

Os avanços na reprodução medicamente assistida que se verificaram nas últimas décadas tornaram possível ultrapassar algumas causas de infertilidade masculina e feminina. A infertilidade de causa uterina (ICU) permanece sem tratamento até à data, sendo a adopção ou a gestação de substituição as únicas opções destes casais. No entanto, estas não estão acessíveis a todos os casais por razões legais, culturais, religiosas ou pessoais.

Nas últimas décadas, o transplante uterino (TxU) emergiu como uma possível intervenção terapêutica para as mulheres com este tipo de infertilidade. Desde a ideia inicial há mais de 50 anos, dada a melhoria das técnicas de transplantação e dos fármacos imunossuppressores, foi possível progredir para a fase de investigação clínica.

O primeiro nascimento de um bebé após transplante uterino é uma prova de que este pode vir a constituir o primeiro tratamento da ICU.

O presente trabalho é uma revisão da literatura disponível sobre este procedimento, desde o início do século XXI até à actualidade.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa no Medline (Ovid), usando as seguintes palavras-chave: (a) *uterine transplant*; (b) *uterine transplantation in animals*; (c) *uterine factor of infertility*; foram apenas considerados artigos escritos em língua inglesa. Todos os artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Janeiro de 2016 foram compilados e os artigos relevantes (identificados pelo título e *abstract*) foram revistos.

A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais identificados através da revisão das referências bibliográficas das publicações seleccionadas.

Resultados e Discussão

3.1. Infertilidade

A infertilidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como a ausência de uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. Esta definição engloba a ausência de concepção e gestações que não terminam em fetos viáveis. É estimado que cerca de 48,5 milhões de casais em todo o mundo sejam inférteis^[1].

3.1.1. Infertilidade de causa uterina

A ICU deve-se à incapacidade anatómica ou fisiológica do útero em suportar uma gestação, pela sua ausência congénita ou cirúrgica ou pela presença de um útero não-funcionante^[3], estando presente em cerca de 3 a 5% da população geral^[2]. No quadro 1 encontram-se as suas causas mais frequentes.

Cause	Prevalence (%)	Cause-specific infertility/sterility (%)	Congenital (C) or acquired (A)
Leiomyoma	21–26	40	A
Hysterectomy (leiomyoma)	1–1.5	100	A
Arcuate uterus	1.3–6.2	17.3	C
Intrauterine adhesions	1–2	70	A
Septate uterus	0.8–1.4	38	C
Bicornuate uterus	0.7–1.3	37.5	C
Hysterectomy (peripartum)	0.04–1.25	100	A
Unicornuate uterus	0.3–0.5	56.3	C
Didelphic uterus	0.1–0.3	40	C
Uterine hypoplasia	0.038	100*	C
Uterine agenesis (MRKH)	0.0002	100	C
Hysterectomy (cervical cancer)	0.00004–0.0001	100	A

Quadro 1. Causas mais frequentes do factor uterino de infertilidade e suas prevalências estimadas^[4]

- **Malformações uterinas congénitas:** o desenvolvimento correcto do aparelho genital feminino requer três etapas: desenvolvimento de ambos os canais de Müller, fusão da parte inferior dos canais (originando o útero, colo uterino e parte superior da vagina) e reabsorção do septo central. Alterações neste processo conduzem à formação dos vários tipos de malformações uterinas.

A prevalência deste tipo de malformações é de 7,3% entre as mulheres inférteis e 16,7% em mulheres com abortos de repetição^{[4],[5]}. Apesar de descritas como relativamente incomuns, a verdadeira incidência destas malformações na população

geral não é conhecida, visto que só são diagnosticadas quando sintomáticas, originando infertilidade ou complicações obstétricas^[6].

O mecanismo através do qual as malformações uterinas causam infertilidade não é completamente conhecido, mas estima-se que haja interferência na implantação do embrião e placentação^[5]. Os vários tipos de malformações uterinas apresentam diferentes impactos no *outcome* reprodutivo e, apesar de alguns tipos poderem ser resolvidos com cirurgia^[6], isso não significa necessariamente uma melhoria do prognóstico reprodutivo: 20% das mulheres operadas permanecem inférteis^[7].

Recentemente, o grupo de trabalho CONUTA (*CONgenital UTerine Anomalies*) desenvolveu uma nova classificação das anomalias congénitas do tracto genital feminino (figura 1), baseada nas derivações anatómicas causadas pelas alterações embriológicas^[8]. As malformações vaginais e cervicais são classificadas de forma independente^[8].

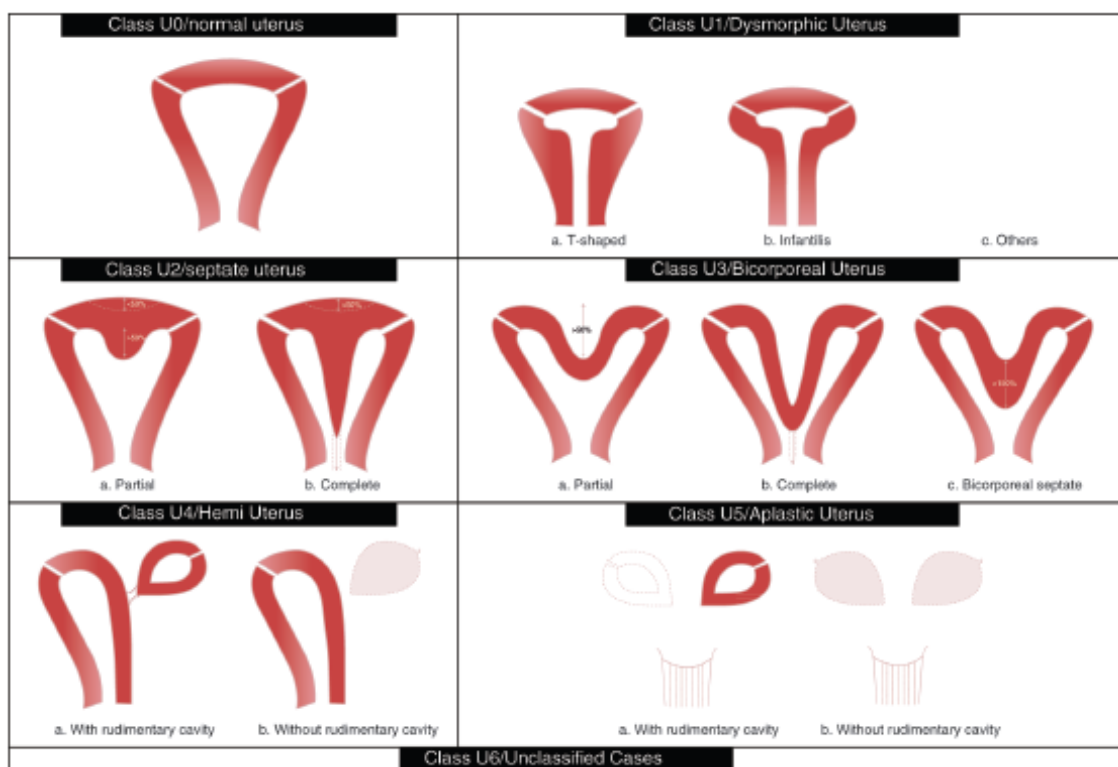


Figura 1. Classificação das anomalias congénitas do tracto genital feminino^[8]

- Classe U1 – útero dismórfico: compreende úteros cuja superfície exterior é normal, mas nos quais a cavidade apresenta alterações na forma^[8]. Desta classificação fazem parte o útero hipoplásico (uterus infantil) e úteros com malformações

endometriais minor, como o útero arcuado, que deixou de ser uma classe isolada^[8]. O útero septado, apesar de satisfazer estas características, é classificado à parte^[8].

- Classe U2 – útero septado: resulta da falência da reabsorção do septo entre os dois canais de Müller fundidos^[8]. É o tipo mais comum de malformação uterina (35%)^[6] e o que mais frequentemente se associa a infertilidade, estando presente em 3,5% das mulheres inférteis^[5]. Apesar da taxa de abortos recorrentes diminuir com metroplastia histeroscópica, algumas mulheres permanecem inférteis^[8].

- Classe U3 – útero bicórneo: corresponde a malformações com origem em defeitos de fusão dos canais de Müller, o que origina uma indentação na linha mediana que divide a cavidade uterina de forma parcial ou completa^[8]. Em combinação com a duplicação do colo uterino origina uma malformação conhecida por útero didelfos^[8].

O útero bicórneo representa o segundo tipo de malformação uterina mais frequente (25%)^[6] e associa-se a uma elevada taxa de aborto espontâneo (35%). Apesar de ser possível a correcção cirúrgica por metroplastia, muitas mulheres continuam sem conseguir levar a gravidez até ao termo^[6].

- Classe U4 – hemi-útero: incorpora todos os casos de formação uterina unilateral, na qual o lado contra-lateral está ausente ou incompleto^[8]. É mais rara que as anteriores^[6] e está associado a um elevado risco de aborto espontâneo (37.1%).

- Classe U5 – aplasia uterina / síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: corresponde à aplasia dos canais de Müller, manifestando-se por agenésia do útero e dos 2/3 superiores da vagina, com função ovárica normal^[9]. Afecta 1 em cada 4500 recém-nascidas^[9]. De forma a obterem uma vida sexual normal, estas mulheres são submetidas a cirurgia para implantação de uma neovagina, não existindo ainda tratamento para a agenésia uterina.

- Causas de ICU adquiridas:

- Leiomiomas: são a causa mais comum de ICU adquirida (prevalência de 21-26%)^[4]. Apesar da maioria das mulheres ser assintomática, podem surgir menorragias, infertilidade, dismenorreia e dor. A probabilidade de uma gestação de sucesso aumenta com a sua ressecção histeroscópica^[10] e novos estudos sugerem que a eficácia desta intervenção não depende do número, tamanho e localização dos miomas^[10]. Se os

sintomas persistirem (25% dos casos), pode ser necessária a realização de histerectomia^[10].

- Neoplasia ginecológica: o cancro do colo do útero é a neoplasia do aparelho ginecológico mais comum em todo o mundo e mais de 30% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos^[11]. A traquelectomia é o tratamento de primeira linha nos tumores pequenos e localizados (apenas 50% dos casos na altura do diagnóstico); nos restantes é efectuada histerectomia radical^[11].

- Outras neoplasias durante a infância e idade adulta jovem. A RT na região pélvica causa redução irreversível do tamanho do útero, bem como fibrose e alterações na vascularização e, apesar de algumas mulheres conseguirem engravidar, há uma grande percentagem de abortos espontâneos^[12]. A QT tem efeitos potencialmente gonadotóxicos, mas não parece afectar o útero^[12].

- Aderências intra-uterinas: ocorrem por infecções uterinas (principalmente tuberculose genital) ou iatrogénicas (pós-curetagem). Podem ser tratadas por adesiólise histeroscópica, que resulta em cerca de 90, 70 ou 30%, consoante sejam aderências intra-uterinas ligeiras, moderadas ou graves, respectivamente^[13]. Quando não tratadas resultam em infertilidade em 50% das mulheres^[13].

- Hemorragia obstétrica grave: devido a ruptura uterina, atonia ou por placentação invasiva.

3.1.2. Impacto psicológico

Tornar-se mãe é uma das expectativas mais comuns na vida adulta e a maioria das mulheres inclui ter filhos como um dos seus projectos de vida. No entanto, quando este sonho não se realiza facilmente, pode originar uma das crises mais traumáticas e devastadoras na vida de um casal, deteriorando a qualidade de vida e precipitando o aparecimento de co-morbilidades psiquiátricas^[14]: ansiedade e depressão, baixa auto-estima e problemas conjugais. A relação entre a infertilidade e a depressão está directamente relacionada com o número de abortos, duração da infertilidade e o número e custos dos tratamentos realizados e está inversamente relacionada com número de filhos^[14].

A influência da infertilidade na saúde mental dos indivíduos não deve ser subestimada e, a par da pesquisa da causa ginecológica e obstétrica de infertilidade, deve-se despistar a existência de co-morbilidades psicológicas que afectem estes casais.

3.2. Transplante uterino

As primeiras investigações sobre transplantação uterina e a sua utilidade como tratamento da infertilidade por factor uterino tiveram início há mais de 50 anos. Dado o surgimento de outros tratamentos para a infertilidade, como a fertilização *in vitro* (FIV), esta ideia foi sendo protelada.

Recentemente, devido aos avanços verificados nas técnicas de transplantação e ao desenvolvimento de novos e mais seguros imunossuppressores, verificou-se a diminuição dos riscos de rejeição com consequente expansão do campo da transplantação: este deixou de ser restrito aos órgãos vitais ou quase vitais, e passou a incluir órgãos cuja ausência ou mau funcionamento interferem com a qualidade de vida. Entre estes transplantes não *life saving* encontra-se o transplante uterino.

A introdução deste procedimento em humanos foi precedida por décadas de investigação animal. Os estudos iniciais foram realizados em roedores^{[15]-[20]}. Os resultados destas experiências foram transferidos para outros animais de pequeno porte, como os coelhos^{[21],[22]} e posteriormente para animais de maior porte, como porcos^{[23],[24]}, ovelhas^{[25]-[32]} e primatas não-humanos^{[33]-[39]}.

3.2.1. Primeira tentativa em humanos

Em 2000, na Arábia Saudita, uma mulher de 26 anos foi transplantada com um útero de uma dadora de 46 anos^[40]. Os vasos uterinos foram prolongados com enxertos de safena interna, dado o seu comprimento insuficiente^[40]. A receptora foi tratada com ciclosporina A (CsA), azatioprina e corticóides, apenas se verificando um episódio de rejeição aguda, que foi controlado com imunoglobulina anti-timocitária^[40].

Apesar do aparente sucesso do transplante, com aparecimento de hemorragias de privação, o órgão teve que ser removido 99 dias depois por trombose da vasculatura uterina que, segundo os autores, foi motivada por prolapso uterino causado por suporte

anatômico insuficiente^[40]. Não foram investigados outros factores, como rejeição do órgão ou anastomoses vasculares sub-ótimas.

3.2.2. Estudos animais

Face ao insucesso de Fageeh et al, vários modelos animais foram desenvolvidos de modo a estudar a metodologia da transplantação, bem como a indução de tolerabilidade a um útero alogénico e manutenção de uma gestação até ao termo, com nascimento de descendência saudável^[4].

O primeiro estudo moderno foi realizado em **ratinhos singénicos**^[15]: um enxerto uterino foi colocado livremente na cavidade abdómino-pélvica e os vasos da dadora foram anastomosados topo-a-topo à aorta infra-renal e veia cava inferior (VCI) da receptora, como demonstrado na figura 2. Inicialmente os resultados do procedimento não foram favoráveis mas, com o aumento do número de cirurgias realizadas, o tempo cirúrgico foi decrescendo e a taxa de sobrevivência e o sucesso do enxerto aumentaram de 40% para 71% e de 25% para 87%, respectivamente^[15] (gráficos 1 e 2). Estes achados demonstram a existência de uma curva de aprendizagem importante para o sucesso do procedimento, também verificada noutros estudos^{[18],[24],[34]}.

A par da confirmação da viabilidade cirúrgica do procedimento, este estudo confirmou também a possibilidade de fertilidade após TxU^[15]. No entanto, verificou-se uma taxa extremamente baixa de implantação e gravidez que, segundo os investigadores, resultava do aumento da pressão intra-uterina secundária a uma insuficiente drenagem de fluidos provenientes do útero transplantado. Consequentemente, a técnica cirúrgica foi modificada^[16], passando a incluir um estoma cérvico-

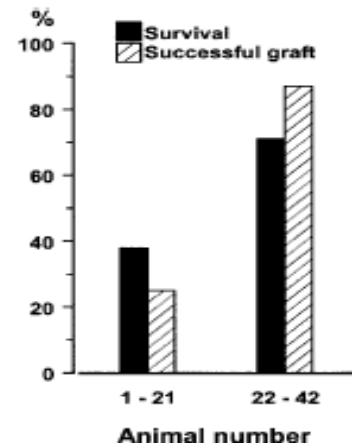


Gráfico 1: Sobrevivência após a cirurgia e sucesso do transplante nos sobreviventes^[15]

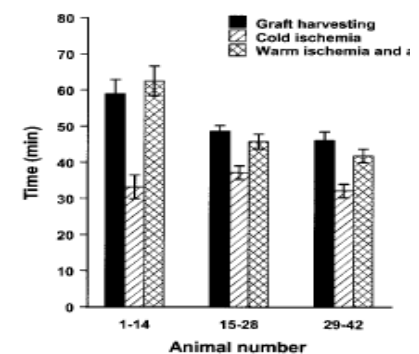


Gráfico 2: Tempos cirúrgicos da remoção do órgão (dadora), isquémia fria (preparação do enxerto) e isquémia quente e anastomose (receptora)^[15]

cutâneo, em vez do colo uterino terminar intra-abdominalmente, como demonstrado na figura 2. Pela primeira vez na história de transplante uterino foi reportada descendência^[16].

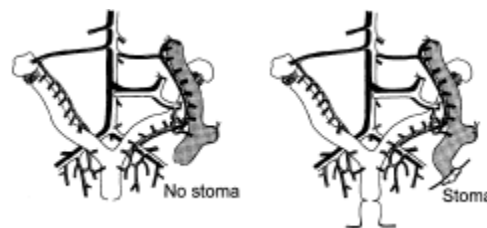


Figura 2. Modelos de transplantação heterotópica em ratinhos. À esquerda: modelo heterotópico sem anastomose cutânea; à direita: anastomose cérvico-cutânea^[16]

Como o ratinho se encontra genotípica e fenotipicamente muito afastado do cenário humano, foi necessária a realização da cirurgia de transplantação em animais de maior porte, nomeadamente o **porco**, dada a sua correlação com a anatomia e fisiologia humanas. Este animal foi considerado um modelo inadequado para treino da técnica cirúrgica, devido ao mau acesso cirúrgico e ao grande comprimento dos cornos uterinos^[23].

A **ovelha** provou ser um modelo melhor que o porco, dado que o útero apresenta um tamanho relativamente menor e a vasculatura tem um maior calibre, para além dos parâmetros reprodutivos serem semelhantes aos das mulheres.^{[25]-[29]}

Modelos de **primatas** também foram desenvolvidos, visto serem os animais mais próximos dos humanos em termos genéticos e tem uma anatomia pélvica muito semelhante à do Homem, apesar do útero ter menor dimensão e a sua drenagem venosa ser efectuada principalmente pelas veias ováricas e vaginais e não pelas veias uterinas^[34]. Enskog et al desenvolveram um modelo de transplantação autóloga de útero e anexos no babuíno^[34], que apresentou uma taxa de sucesso de apenas 20% - esta foi explicada pela realização de anastomoses microvasculares, que levaram à constrição venosa parcial e consequente diminuição da perfusão uterina, trombose e necrose^[34]. Num estudo de follow-up, a técnica cirúrgica incluiu a dissecação extensa das veias ováricas, de forma a serem retiradas, juntamente com o enxerto, as porções da veia cava e veia renal esquerda (para que a anastomose vascular fosse realizada em vasos com maior diâmetro); e a anastomose arterial passou a ser realizada por um cirurgião de transplante^[37]. Os resultados melhoraram consideravelmente, verificando-se uma muito maior taxa de menstruação (60%)^[37] quando comparado com os estudos originais^[34]. A taxa de sobrevivência dos animais neste estudo foi de 100%, evidenciando risco cirúrgico menor^[37].

3.2.2.1. Técnica de anastomose vascular

Durante a gravidez existem várias mudanças no útero, no que diz respeito ao seu tamanho e fluxo sanguíneo, sendo de crucial importância assegurar que os locais de anastomose vascular e o suporte uterino são adequados. Uma perfusão uterina insuficiente pode causar necrose, parto pré-termo ou restrição do crescimento fetal.

Contrariamente aos outros órgãos transplantados até à data, o suprimento sanguíneo e a drenagem do útero são feitos por uma rede de pequenos vasos, o que torna a realização de anastomoses vasculares entre os vasos da dadora e da receptora de extrema dificuldade. Com base nas experiências realizadas em animais, concluiu-se que a anastomose microvascular dos vasos uterinos estava associada a outcome cirúrgico pouco favorável^[23]. Face a estes resultados, a técnica foi alterada para anastomose macrovascular com um patch ilíaco^{[19],[25],[26]} ou aorto-cavo^{[15],[21],[24]}. Este último não poderá ser usada no Homem, pois implica o sacrifício de dadores face ao isolamento de segmentos vasculares vitais e, além disso, tem um elevado risco cirúrgico para a receptora, visto que implica cirurgia da aorta. Esta situação pode ser ultrapassada com a realização de uma anastomose a um nível inferior (vasos ilíacos comuns e internos e vasos uterinos) – inicialmente considerava-se que esta técnica apenas seria possível usando dadoras em morte cerebral^[41]; no entanto, um estudo realizado por Johannesson et al demonstraram a viabilidade deste procedimento usando enxertos uterinos provenientes de dadoras vivas^[42]. O local da anastomose vascular depende da anatomia da receptora e do comprimento dos vasos da dadora. Os locais mais favoráveis a anastomose são: vasos ilíacos internos, distalmente à bifurcação dos vasos ilíacos; vasos ilíacos externos; vasos ilíacos comuns; aorta e VCI^[33].

3.2.2.2. Preservação do órgão *ex vivo*

Qualquer órgão sujeito a isquémia desenvolve lesões, dada a *up-regulation* de factores pró-inflamatórios e à produção endógena de espécies reactivas de oxigénio (EROS) e espécies nitrogenadas^[43]. A isquémia causa um rápido declínio na concentração de trifosfato de adenosina (ATP), resultando numa incapacidade em manter a homeostasia celular. Para além disso, o ATP degradado é convertido em hipoxantina que, na altura da reperfusão, entra em circulação e reage com a xantina

oxidase, gerando EROs. Se a capacidade antioxidante das células não for suficiente, o stress oxidativo induz apoptose^[43]. A inflamação pós-isquémia induz a maturação das células dendríticas no enxerto, iniciando uma resposta imune adaptativa no receptor que influencia a progressão da rejeição^[7], podendo comprometer o sucesso do transplante.

O método mais utilizado para atrasar o desenvolvimento de lesões isquémicas e prolongar o tempo de viabilidade do órgão entre a sua remoção e a transplantação é a realização de flushing do sistema vascular do enxerto, seguido da preservação do órgão em isquémia fria, para diminuir as necessidades de ATP^[43]. O órgão é preservado numa solução-tampão protectora, cujo objectivo é minimizar a perda de homeostasia celular, fornecer defesas antioxidantes na altura da reperfusão e permitir uma recuperação rápida das reservas energéticas perdidas durante o tempo de isquémia^[43]. Um estudo de Wranning et al testaram a tolerabilidade do tecido uterino humano ao armazenamento em isquémia fria em diferentes soluções de preservação, de onde se concluiu que o miométrio humano é resistente a pelo menos 6h de isquémia fria, se preservado nas soluções da universidade de Wisconsin (UW) ou perfadex (PER), mas não se preservado em acetato de Ringer^[43].

Diferentes órgãos apresentam tolerância diferente aos tempos de isquémia. Experiências com úteros de ratinhos demonstraram que o armazenamento do órgão *ex vivo* durante 24h não alterava a funcionalidade do órgão, permitindo gestações e descendência normais, com resultados semelhantes ao controlo^[16]. Os mesmos resultados já não se verificam em úteros preservados 48h: era evidente o aparecimento de alterações degenerativas, com grave disfunção microvascular e necrose subsequente^[16].

Como o útero do ratinho tem <1/5000 da massa do útero humano, o tempo de tolerância à isquémia de 24h podia não se aplicar ao Homem. No entanto, resultados semelhantes foram encontrados em estudos efectuados com amostras miometriais de útero humano após 24h de isquémia fria em UW ou PER^{[43],[44]}. Os danos sub-celulares causados por isquémia podem apenas ser detectados por microscopia electrónica^[43], que não foi efectuada nesse caso.

3.2.2.3. Rejeição e imunossupressão

3.2.2.3.1. Padrões de rejeição

Apesar de ter sido sugerido que o útero era um local imunoprivilegiado, as experiências de TxU alogénicas mostraram padrões de rejeição semelhantes aos verificados noutros transplantes de órgão sólido^{[45],[46]}.

A sobrevivência do enxerto e a gravidade da rejeição estão dependentes do mismatch do complexo major de histocompatibilidade, mas também do órgão que está a ser transplantado^[45]. No útero, a rejeição caracterizou-se por invasão miometrial precoce (dia 2-5) por neutrófilos e macrófagos, seguidos por células Tc (principalmente CD8+)^[46]. A partir do 15º dia surgiu necrose e, 28 dias após o transplante, verificou-se atrofia e fibrose^[45].

3.2.2.3.2. Eficácia da imunossupressão

Desde a sua introdução no mercado, a CsA tornou-se o maior pilar no tratamento imunossupressor após a transplantação. Espécies diferentes têm susceptibilidades diferentes aos seus efeitos e existe também uma variação na dosagem necessária para prevenir a rejeição de cada órgão específico, muito provavelmente determinada pela população de células imunes residente e do tipo celular parenquimatoso específico de órgão^[47]. Wranning et al concluíram que, no modelo de ratinho, mesmo com administração de 10-20 mg/kg de CsA, existia rejeição aguda do útero transplantado, apesar de se verificar uma inibição parcial dos mecanismos de rejeição^[47]. Este resultado sugere que a administração de CsA em monoterapia em alta dose seria eficaz na prevenção da rejeição. Resultados mais favoráveis foram encontrados em modelos de ratazanas^[48], nos quais a CsA em monoterapia foi capaz de evitar a rejeição aguda do órgão.

Um estudo com outro inibidor da calcineurina, tacrólimus (0.5 mg/kg), num modelo de ratazana, não só demonstrou a ausência de um padrão de rejeição do órgão, como também permitiu o desenvolvimento da primeira gravidez após transplantação alogénica^[19].

Em algumas espécies a combinação terapêutica de imunossupressores foi mais eficaz na supressão na rejeição: no porco, a combinação de CsA, tacrólimus e corticóides resultou na sobrevivência de um transplante uterino alogénico durante 12 meses, verificando-se apenas episódios de rejeição aguda ligeira, tratados com doses crescentes de corticóides e CsA^[24].

Em primatas, várias combinações de imunossupressores foram incapazes de suprimir os episódios de remissão: monoterapia com tacrólimus, protocolo standard de imunossupressão^[38] em babuínos, bem como imunossupressão dupla com tacrólimus e corticóides^[49] em macacos cinamolgos. Contrariamente aos estudos com babuínos, num estudo efectuado com macacos cinamolgos conseguiu-se evitar a rejeição do órgão através de terapêutica imunossupressora tripla (tacrólimus, micofenolato de mofetil (MMF) e corticóides), registando-se o aparecimento de menstruação^[49], o que pode significar que esta combinação é eficaz na prevenção da rejeição do órgão, quando em doses adequadas.

3.2.2.3.3. Compatibilidade com o desenvolvimento fetal

A maioria dos imunossupressores atravessa a placenta, expondo o feto a toxicidade potencial. Dependendo do risco de malformações fetais, alguns imunossupressores são autorizados durante a gestação e outros estão formalmente contra-indicados (quadro 2).

Category	Drug	Animal/human studies
A	Paracetamol	No risk in human studies
B	Corticosteroids (Prednisolone)	No risk in animal studies or Risk in animal studies but that risk not demonstrated in human studies
	Tacrolimus (Prograf)	
C	Rapamycin	Fetal risk demonstrated in animal studies but no adequate and well-controlled studies in humans. Drugs can be used if potential benefits outweigh risks
	Cyclosporine A (Neoral, Sandimmune, Gengraf)	
D	Mycophenolate Mofetil (CellCept, Myfortic)	Fetal risk demonstrated in human studies. In exceptional circumstances, drugs can be used if potential benefits outweigh risks
	Azathioprine (Imuran)	

Quadro 2. Classes de imunossupressores de acordo com as categorias de risco segundo a Food and Drug Administration^[50]

Com base em revisões sistemáticas e meta-análises de outcomes gestacionais em mulheres transplantadas, verifica-se uma maior incidência de complicações obstétricas

(pré-eclâmpsia, diabetes gestacional), de parto pré-termo e de cesarianas em mulheres transplantadas em relação à população geral^{[51]-[53]}. Estes dados não podem ser considerados como prova do efeito negativo dos fármacos na gestação, pois não foram excluídos os efeitos da doença materna subjacente.

O *timing* ideal para a gravidez após um transplante não está definido. No entanto, verifica-se o aumento das complicações obstétricas com a diminuição do tempo entre a transplantação e a concepção^[52]. A maioria dos autores considera que se espere pelo menos um ano.

Brännström et al propuseram o uso de imunoglobulina anti-timocitária para induzir a imunossupressão, seguida de terapêutica tripla (tacrólimos/ciclosporina, corticóides e um agente anti-proliferativo)^[4].

3.2.2.3.4. Monitorização da rejeição

É importante monitorizar a viabilidade do útero transplantado e investigar a existência de processos de rejeição aguda, para que sejam adequadamente tratados.

Como método de monitorização da rejeição, foi proposta a realização de vaginoscopia com biópsias cervicais^[30], que mimetizam a histologia do corpo uterino no caso de rejeição^[38]. Como nessa observação não era avaliada a parte distal do enxerto, foi proposta a avaliação por histeroscopia^{[19], [24]}. Este método tem a desvantagem de ser invasivo, apresentado um risco infeccioso não negligenciável, e o seu foco de avaliação é a cavidade uterina, não avaliando o miométrio ou os ovários. Devido à grande qualidade imagiológica, foi sugerido o uso de RMN com gadolínio, que apresentou uma correlação perfeita com os achados observados por laparotomia^[30].

Apesar disso, o método escolhido no único ensaio clínico controlado em humanos foi a observação clínica e ecográfica e obtenção de biópsias cervicais^[54]. Este sistema permitiu a identificação de vários episódios ligeiros de rejeição aguda assintomática, que foram tratados adequadamente^[54].

3.2.2.4. Gestação e descendência

Em termos da avaliação do sucesso do transplante, é importante averiguar a possibilidade de gestação após a transplantação uterina, assim como a certificação de que a gravidez e a descendência não são negativamente afectadas. Os efeitos negativos potenciais podem advir, não só dos imunossuppressores (como já discutido), mas também de alterações no fluxo sanguíneo e linfático, deservação ou alterações na fixação do órgão (ou seja, relacionadas com o próprio processo cirúrgico do transplante).

Com base nos resultados de estudos de autotransplantação e transplantação singénica em vários animais^{[15],[16],[20],[36]}, provou-se que o procedimento cirúrgico não tinha interferência no desenvolvimento fetal, peso à nascença e desenvolvimento pós-natal. Contudo, estudos em ratazanas^[20] e em ovelhas^[28] mostraram taxas superiores de sinais de sofrimento fetal e cessação do trabalho de parto, com consequente morte fetal. Possíveis explicações para o ocorrido são a deservação total do útero transplantado ou a existência de estenoses causadas pela manipulação cirúrgica. Como estes problemas não pareceram afectar a gestação, é possível prevenir este outcome perinatal adverso através da realização de cesarianas profilácticas.

A primeira gravidez espontânea após um transplante com necessidade de imunossupressão verificou-se numa ratazana^[19]. Num modelo de ovelha, a gestação foi levada a termo e culminou no nascimento de descendência saudável e adequadamente desenvolvida^[29]. O mesmo foi verificado em coelhos^[21].

Apesar dos resultados anteriores, em alguns estudos não se verificaram gestações^[37]. Uma explicação possível é o possível bloqueio tubário causado pelo trauma cirúrgico. As técnicas de *FIV* podem ajudar na resolução deste problema^[21].

3.2.3. Ensaio clínico em humanos

Em 2011, foi realizado outro transplante uterino humano^[55]. O útero de uma nulípara de 22 anos em morte cerebral foi transplantado para uma mulher de 21 anos com agenésia mülleriana, segundo a técnica cirúrgica representada na figura 3. Houve aparecimento da menarca 20 dias após a cirurgia e não se registaram episódios de

rejeição^[55]. A imunossupressão foi induzida com timoglobulina e prednisolona e mantida com tacrólimus, MMF e prednisolona^[55]. Dado os efeitos potencialmente teratogênicos do MMF, este foi descontinuado e substituído pela azatioprina^[56]. Após a transferência de embriões criopreservados 18 meses depois do TxU, verificou-se uma gravidez bioquímica e uma gravidez clínica, que culminaram em abortos espontâneos de causa não conhecida^[56].

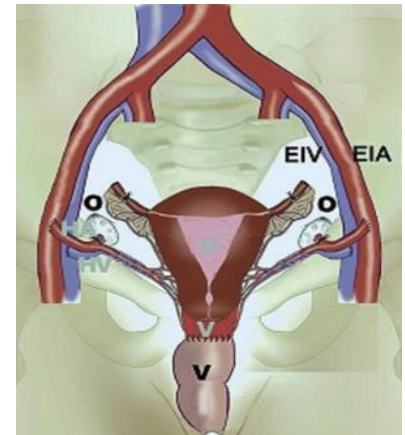


Figura 3. Representação esquemática do procedimento cirúrgico. EIA: artéria ilíaca externa da receptora; EIV: veia ilíaca externa da receptora; HÁ: artéria hipogástrica da doadora; HV: veia hipogástrica da doadora; O: ovário da receptora; U: útero da doadora; V: vagina^[55]

Simultaneamente teve início um estudo na Suécia^[57], no qual foram transplantadas 9 mulheres com enxertos uterinos de dadoras vivas^[58]. As características das intervenientes são apresentadas no quadro 3. A cirurgia de remoção do órgão envolveu o isolamento do útero e dos seus pedículos vasculares bilaterais até aos vasos ilíacos internos e durou cerca de 10-13 horas^[58] (o que não era expectável com base em experiências de remoção de útero em babuínos^[38] e em experiências prévias de dissecação vascular em histerectomias radicais^[37]). Apesar disso, o *outcome* perioperatório foi favorável. A cirurgia das receptoras incluiu anastomose vascular bilateral aos vasos ilíacos externos, anastomose vaginal e fixação do útero aos ligamentos pélvicos. O protocolo de imunossupressão utilizado consistiu em globulina anti-timocitária e metilprednisolona, seguidas de tacrólimus, MMF e corticóides durante a primeira semana após o transplante, ao fim da qual os corticóides foram descontinuados^[58]. Essa terapêutica foi mantida durante 6 meses, durante os quais se verificaram episódios de rejeição ligeira assintomática (detectados por biópsias cervicais protocoladas) em quatro receptoras, que

Subjects' characteristics.			
	Recipients	Donors	Partners
n	9	9	9
Age (y)	31.5 ± 3.9	53.0 ± 7.0	34.3 ± 4.0
BMI	22.4 ± 1.5	25.6 ± 4.2	
Previous smoking, n (%)	3 (33)	4 (44)	
Previous abdominal surgery, n (%)			
Laparotomy	2 (22)	3 (33)	
Laparoscopy	6 (67)		
Urogynecologic characteristics, n (%)			
Kidney malformation	4 (44)		
Single kidney	3 (33)		
Unilateral pelvic kidney	1 (11)		
Cause of absent uterus, n (%)			
MRKH	8 (89)		
Cervical cancer	1 (11)		
Type of vagina, n (%)			
Normal	1 (11)	9 (100)	
Self-dilated	3 (33)		
Therapeutically dilated	1 (11)		
Skin	4 (44)		
Pregnancies		3.3 ± 1.3	
Live births		3.0 ± 0.9	
Deliveries, n (%)			
Vaginal		25 (93)	
Cesarean section		2 (7)	
Menopausal state, n (%)			
Premenopausal		4 (44)	
Postmenopausal			
<5 y		2 (22)	
>5 y		3 (33)	

Quadro 3. Características das intervenientes^[58]

resolveram com corticoterapia^[58]. Ao fim de 6 meses o MMF foi descontinuado pelo seu potencial teratogénico. Esta alteração terapêutica foi inicialmente bem tolerada por quatro mulheres e monoterapia com tacrólimus foi introduzida. Por episódios de rejeição assintomáticos, foi introduzida azatioprina nas restantes receptoras^[58].

Foram realizadas duas histerectomias, por trombose da artéria uterina e por infecção intra-uterina persistente; nas restantes sete mulheres não existiram intercorrências major e estas apresentaram menstruações regulares, com início dois meses após a cirurgia^[58]. Uma biópsia protocolada, numa das receptoras, mostrou um CIN2 HPV positivo (*cervical intraepithelial neoplasia* por *Human papiloma vírus*), que foi removido; todas as biópsias subsequentes foram normais^[59].

Doze meses após o TxU, após a transferência de um embrião, uma mulher ficou grávida^[54]. A gestação decorreu dentro da normalidade, exceptuando períodos de anemia, leucopénia e aumento da concentração da creatinina (provavelmente devidos aos efeitos secundários dos imunossuppressores) e um episódio de rejeição aguda ligeira, assintomática, tratado com metilprednisolona endovenosa durante três dias^[54]. O crescimento fetal, velocidade do fluxo sanguíneo das artérias uterinas e o índice de pulsatilidade da artéria umbilical encontravam-se dentro da normalidade, indicando ausência de insuficiência feto-placentária ou sofrimento fetal (figura 4).

Pelo aparecimento de pré-eclâmpsia às trinta e uma semanas e cinco dias e com aumento progressivo da frequência das contracções e desacelerações ocasionais do CTG, foi realizada uma cesariana. O peso, comprimento e perímetro cefálicos do bebé eram adequados à idade gestacional, com Apgar 9,10 (figura 5). Não houve intercorrências na primeira semana após o nascimento e o bebé estava em boas condições, necessitando apenas de fototerapia^[54].



Figura 5. O primeiro bebé nascido após TxU^[52]

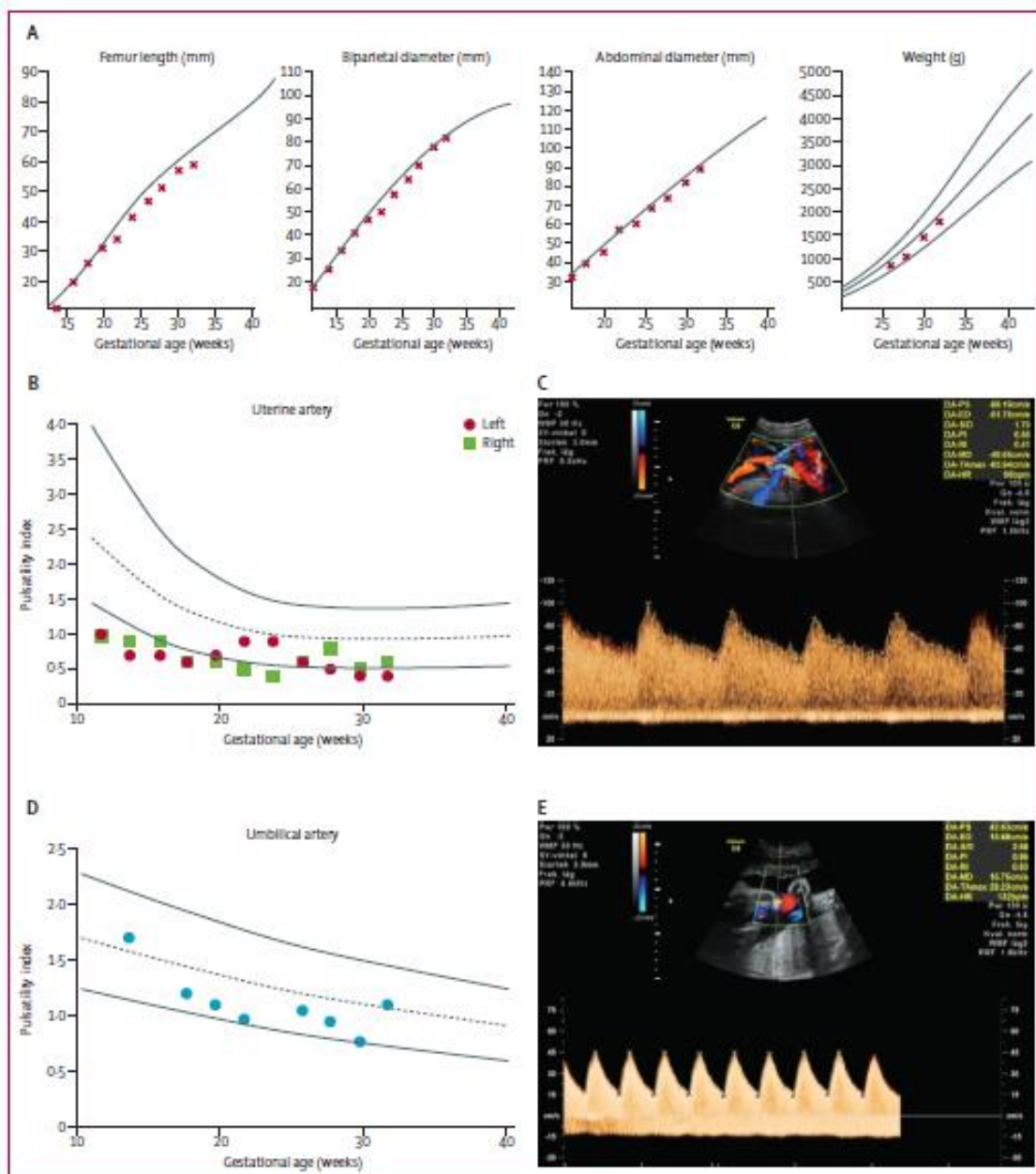


Figura 4. Estudo ecográfico do crescimento fetal e velocidade do fluxo sanguíneo das artérias uterinas e umbilical durante a gestação. A: comprimento do fêmur, diâmetro biparietal, diâmetro abdominal, e estimativa do peso fetal; B e C fluxo uterino na artéria uterina; D e E: fluxo uterino na artéria umbilical^[54]

Brännström et al indicam que está planeada a remoção do útero transplantado após uma ou duas gestações de sucesso, de forma a reduzir os riscos de imunossupressão a longo prazo^[54]. No entanto, esta decisão cabe à receptora.

Desde o início deste ensaio clínico, nasceram mais três bebés, apresentando peso adequado para a idade gestacional e normal desenvolvimento. Todas as gestações foram terminadas às trinta e cinco semanas, realizando uma cesariana electiva. Não houve desenvolvimento de pré-eclâmpsia em nenhum outro caso. Está em curso outra gestação (para o final deste ano) e uma das mães iniciou o segundo protocolo de transferência de embriões^[54].

3.2.4 Tipos de dadoras

Estudos realizados indicam que a remoção do útero com fins de transplantação é possível em dadoras em morte cerebral^{[41],[44]}, num contexto de dador multi-órgãos, e em dadoras vivos^[42].

A remoção do útero de uma **dadora em morte cerebral** apresenta a vantagem de não apresentar riscos para a mesma e de permitir a obtenção de um pedículo vascular com vasos de grande calibre (VCI, aorta e vasos ilíacos), facilitando a anastomose e minimizando o segundo tempo de isquémia quente. No entanto, tem sido teorizada a existência de alterações inflamatórias sistémicas major nestes dadores^[60], o que poderá afectar negativamente a qualidade do órgão e consequentemente o sucesso do enxerto. O protocolo cirúrgico de remoção do útero não interfere com a remoção dos órgãos vitais, o que torna possível a sua remoção no contexto de um dador multi-órgãos^[44].

O primeiro ensaio clínico em humanos foi feito com **dadoras vivas**^[58]. Este modelo apresenta desvantagens: a dadora é submetida a uma cirurgia que não é inócua (pode originar hemorragia, infecção e lesão orgânica, bem como complicações ureterais). Nos estudos até agora realizados, o procedimento mostrou-se seguro para as dadoras^{[42],[58]}: sem aumento da morbilidade ou do tempo de internamento; como intercorrências no período pós-operatório há a destacar uma fístula uretero-vaginal, com necessidade de correcção cirúrgica posterior^[58]. Esta complicação, juntamente com a laceração perioperatória do ureter que ocorreu na primeira tentativa humana^[40], indica o extremo cuidado que deve ser usado na proximidade dos ureteres, durante a cirurgia.

Para minimizar o risco cirúrgico, a dadora deve apresentar um bom estado geral de saúde e deve ser investigado imagiologicamente antes da cirurgia. Adicionalmente, em termos técnicos, é complicada a remoção de útero de uma dadora viva para fins de transplantação, aumentando o tempo cirúrgico em relação a uma histerectomia standard^[61] (segundo Brännström et al, a remoção do órgão para transplantação demora cerca de 10h^[58]). Para além disso, se forem retiradas as artérias hipogástricas e não se desenvolver circulação colateral suficiente para suprimir as necessidades sanguíneas dessa região, podem surgir complicações, nomeadamente claudicação glútea e isquémia e dor vesical e rectal^[61].

No entanto, existe a possibilidade de realizar testes de screening de patologias uterinas, a possibilidade de realizar uma cirurgia electiva e a existência de uma maior probabilidade de concordância HLA (as dadoras são frequentemente familiares).

3.3. Considerações éticas

Em 2008, a FIGO Committee considerou que a aplicação humana do TxU era prematura, dada a falta de informações sobre a sua eficácia e segurança^[2]. Em 2012, Lefkowitz considerou que a TxU era eticamente justificada sob determinadas circunstâncias, propondo os **critérios de Montreal**^[62], resumidos no quadro 4.

The recipient

- a. is a genetic female of reproductive age with no medical contraindications to transplantation,
- b. has documented congenital or acquired UFI which has failed all current gold standard and conservative therapy,
- c. (c1) has a personal or legal contraindication to surrogacy and adoption measures, or (c2) seeks the UTx solely as a measure to experience gestation, with an understanding of the limitations provided by the UTx in this respect,
- d. has not had her decision to undergo UTx deemed as irrational expert psychological evaluation,
- e. does not exhibit frank unsuitability for motherhood, and
- f. is responsible enough to consent, informed enough to make a responsible decision, and not under coercion.

The donor

- g. is a female of reproductive age with no medical contraindications to donation,
- h. (h1) has repeatedly attested to her conclusion of parity, or (h2) has signed an advanced directive for post-mortem organ donation,
- i. has no history of uterine damage or disease, and
- j. is responsible enough to consent, informed enough to make a responsible decision, and not under coercion.

Quadro 4. Critérios de Montreal^[62]

Para além dos critérios referidos, a receptora deve ser submetida a uma avaliação da função ovárica através de ecografia e medição dos níveis da hormona anti-mülleriana^[63]; e a dadora deve ter uma biópsia endometrial sem atipia, citologia do colo do útero normal e pesquisa do HPV negativa^{[64],[65]}. A idade da dadora é um critério sem importância, desde que o útero continue receptivo a terapêutica hormonal.

A TxU é um procedimento transcendente a várias áreas da ética humana, envolvendo aspectos relacionados com a reprodução, parentalidade, custos de saúde e avanços médicos. Como estas questões não são globalmente homogêneas, pela diversidade de valores morais, religiosos e filosóficos entre as sociedades, o transplante uterino poderá ser aceite numas sociedades e permanecer inaceitável noutras.

Os argumentos utilizados nos debates éticos sobre o TxU mimetizam a discussão da FIV. Nem tudo o que é cirurgicamente possível é eticamente desejável e algumas questões continuam sem resposta, no que diz respeito à extensão da medicina a transplantes não *life-saving*, à prevalência do princípio da autonomia sobre a não maleficência, ao consentimento informado e limites da sua aplicação e à existência e aceitabilidade ética de soluções alternativas para estes casais. Será que os riscos do procedimento para o feto e para a mãe são justificados pelo desejo de um filho?

Os custos do transplante uterino vão ser evidentemente maiores quando comparados aos restantes tratamentos de infertilidade. No entanto, serão menos dispendiosos que outros tipos de transplantes. Para além disso, o transplante uterino é um tipo de transplantação efémero, no qual o útero deverá ser removido após o nascimento de um ou dois bebés, o que restringiria o custo e os efeitos prejudiciais dos imunossuppressores. Mesmo que este procedimento seja generalizado à população, esta deve ser considerada como última opção, na medida em que poderão existir riscos ainda desconhecidos e requer a realização de pelo menos duas cirurgias (a de transplantação e a de remoção do órgão), bem como de imunossupressão.

A discussão sobre o risco fetal da imunossupressão e sobre a doação do órgão já foi discutida. Questões éticas sobre as técnicas de reprodução medicamente assistida complementares ao TxU não se encontram no âmbito deste trabalho, pelo que não serão abordadas.

3.4. **Perspectivas futuras**

Várias equipas seguiram os passos da equipa sueca. Recentemente, duas equipas obtiveram autorização para iniciar um estudo de TxU em humanos: uma inglesa e uma americana. Os resultados obtidos poderão otimizar a metodologia e a compreender melhor os riscos, a eficiência e os custos do procedimento.

A equipa de Brännström está a planear a realização de um novo ensaio clínico prospectivo com dadoras vivas, com o objectivo de diminuir o tempo cirúrgico da remoção do órgão. Planeiam o uso de angiografia 3D dos vasos uterinos antes da cirurgia (para permitir o planeamento do procedimento de forma mais detalhada), bem como incorporar o uso de laparoscopia robótica (que facilitaria a dissecação dos vasos sanguíneos pélvicos)^[54].

Conclusão

A ICU é um problema de infertilidade que afecta 3-5% da população geral, não tendo ainda nenhum tratamento aprovado. Dessa forma, alguns investigadores analisaram o transplante uterino como uma possível alternativa para estas mulheres adquirirem a maternidade.

Múltiplos estudos animais permitiram a passagem para a fase de experimentação clínica, que deu os primeiros passos com o ensaio realizado por Brännström na Suécia^{[54],[58],[59]}, após tentativas isoladas na Arábia Saudita^[40] e na Turquia^{[55],[56]}.

Com base nos estudos revistos, concluímos a viabilidade cirúrgica da realização deste procedimento com segurança para todos os intervenientes, tendo até ao momento ocorrido quatro partos sem complicações^[54] e uma gravidez está perto do termo.

O TxU gera ainda controvérsia na comunidade médica e científica, sendo necessária a realização de mais ensaios clínicos humanos.

Actualmente, outras equipas encontram-se a desenvolver ensaios clínicos semelhantes ao de Brännström, de modo a agilizar a realização do procedimento, para que no futuro seja aplicado como uma forma de tratamento generalizado à população.

O transplante uterino está a dar os primeiros passos como o primeiro tratamento para a ICU, erradicando a noção de que esta é absoluta e permanente.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Dr. Joaquim Nunes, por todo o apoio e disponibilidade que demonstrou ao longo de todo o processo de escrita da tese. Gostaria de agradecer igualmente ao Professor Calhaz Jorge por aceitar que este trabalho fosse desenvolvido no Serviço de Ginecologia Obstetrícia.

Finalmente, gostaria de deixar um agradecimento especial à minha mãe por todos os conselhos e encorajamento, bem como por se oferecer a rever todo o trabalho, apesar de ser uma leiga na temática.

Referências bibliográficas

1. Mascarenhas, M. N.; Flaxman, S. R.; Boerma, T.; Vanderpoel, S.; Stevens, G. A. (2012). *National, Regional, and Global Trend in Infertility Prevalence since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys*. PLoS Medicine, vol. 9, issue 12
2. Milliez, J. (2009). *FIGO committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health*. International journal of gynaecology and obstetrics, 106 270
3. Brännström, M.; Wranning, C. A.; El-Akouri, R. R. (2003) *Uterine transplantation*. Molecular and cellular Endocrinology, 202: 177-184
4. Brännström, M.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Olausson, M.; Tzakis, A. (2012). *Uterus transplantation: animal research and human possibilities*. Fertility and Sterility vol.97 no.6: 1269-1276
5. Saravelos, S. H.; Cocksedge, K. A.; Li, T. (2008). *Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal*. Human Reproduction Update, vol. 14, no. 5: 415-429
6. Gimbrizis, G. F.; Camus, M.; Tarlatzis, B. C.; Bontis, J. N.; Devroey, P. (2001). *Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results*. Human Reproduction Update, vol. 7, no. 1: 161-174
7. Brännström, M.; Wranning, C. A.; Altchek, A. (2010). *Experimental Uterus transplantation*. Human Reproduction Update, vol. 16, no. 3: 329-345
8. Gimbrizis, G. F.; Gordts, S.; Sardo, A. D. S.; Brucker, S.; Angelis, C.; Gergolet, M.; Li, T.; Tanos, V.; Brölmann, H.; Gianaroli, L.; Campo, R. (2013). *The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies*. Human Reproduction, vol. 28, no.8: 2023-2044
9. Sultan, C.; Biason-Lauber, A.; Philibert, P. (2009). *Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: Recent clinical and genetic findings*. Gynaecological Endocrinology, 25 (1): 8-11
10. Namazov, A.; Karakus, R.; Gencer, E.; Sozen, H.; Acar, L. (2015). *Do submucous myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy?*. Iran Journal of Reproductive Medicine, vol. 13, no. 6: 367-372
11. Quinn, M.A; Benedet, J. L.; Odicino, F.; Maisonneuve, P.; Beller, U.; Creasman, W. T.; Heintz, A. P. M.; Ngan, H. .Y .S; Pecorelli, S. (2006). *Carcinoma of the cervix uteri*. International Journal of gynaecology and obstetrics, 95: S43-103
12. Critchley, H. O. D.; Wallace, W. H. B. (2005). *Impact of cancer treatment on uterine function*. Journal of the national cancer institute monographs, no. 34: 64-68
13. Fernandez, H.; Al-Najjar, F.; Chauveaud-Lambling, A.; Frydman, R.; Gervaise, A. (2006). *Fertility after treatment of asherman's syndrome stage 3 and 4*. Journal of minimally invasive gynaecology, 13: 398-402

14. Verma, P.; Rastogi, R.; Sachdeva, S.; Gandhi, R.; Kapoor, R.; Sachdeva, S. (2015). *Psychiatric morbidity in infertility patients in a tertiary care setup*. Journal of clinical and diagnostic research, vol. 9(9): VC01-VC06
15. El-Akouri, R. R.; Kurlberg, G.; Dindelegan, G.; Mölne, J.; Wallin, A.; Brännström, M. (2002). *Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse*. Journal of Endocrinology 174: 157-166
16. El-Akouri, R. R.; Kurlberg, G.; Brännström, M. (2003). *Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring*. Human reproduction vol.18 no. 10: 2018-2023
17. El-Akouri, R. R.; Wranning, C. A.; Mölne, J.; Kurlberg, G.; Brännström, M. (2003). *Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation*. Human reproduction vol. 18, no.10: 2024-2030
18. Wranning, C. A.; Akhi, S. N.; Kurlberg, G.; Brännström, M. (2008). *Uterus transplantations in the rat: Model development, surgical learning and morphological evaluation of healing*. Acta Obstetrica et Gynecologica 87: 1239-1247
19. Diaz-Garcia, C.; Akhi, S. N.; Wallin, A.; Pellicer, A.; Brännström, M. (2010). *First report on fertility after allogenic uterus transplantation*. Acta Obstetrica et Gynecologica, 89: 1491-1494
20. Wranning, C.A.; Akhi, S. N.; Diaz-Garcia, C.; Brännström, M. (2011). *Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat*. Human Reproduction, vol. 26 no. 3: 553-558
21. Saso, S.; Hurst, S.; Chatterjee, J.; Kuzmin, E.; Thum, Y.; David, A. L.; Hakim, N.; Corless, D.; Boyd, M.; Noakes, D.; Lindsay, I.; Ghaem-Maghami, S.; Del Priori, G.; Smith, J. R. (2014). *Test of long-term uterine survival after allogenic transplantation in rabbits*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, vol. 40, no. 3: 754-762
22. Saso, S.; Petts, G.; Chatterjee, J.; Thum, M.; David, A. L.; Corless, D.; Boyd, M.; Noakes, D.; Lindsay, I.; Del Priori, G.; Ghaem-Maghami, S.; Smith, J. R. (2014). *Uterine allotransplantation in a rabbit model using aorto-caval anastomosis: a long-term viability study*. European Journal of Obstetrics and Gynaecology Reproductive Biology, 182: 185-193
23. Wranning, C. A.; El-Akouri, R. R.; Lundmark, C.; Dahm-Kähler, P.; Mölne, J.; Enskog, A.; Brännström, M. (2006). *Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig: surgical technique and early reperfusion events*. J. of Obstetrics and Gynaecology Res. Vol. 32, no. 4: 358-367
24. Avison, D.; DeFaria, W.; Tryphonopoulos, P.; Tekin, A.; Attia, G. R.; Takahashi, H.; Jin, Y.; Palaivos, E.; Pararas, N.; Carreno, M. R.; Santiago, S.; Bazer, F.; Ruiz, P.; Tzakis, A. (2009). *Heterotopic Uterus Transplantation in a Swine model*. Transplantation, vol. 88, no. 4: 465-469
25. Wranning, C. A.; Dahm-Kähler, P.; Mölne, J.; Nilsson, U. A.; Enskog, A.; Brännström, M. (2008). *Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and*

reperfusion injury after short time cold storage. Fertility and Sterility, vol. 90, no.3: 817-826

26. Dahm-Kähler, P.; Wranning, C.; Lundmark, C.; Enskog, A.; Mölne, J.; Marcickiewicz, J.; El-Akouri, R. R.; McCracken, J.; Brännström, M. (2008). *Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research Vol. 34, no. 5: 784-793

27. Ramirez, E. R.; Ramirez, D. K.; Pillari, V. T.; Vasquez, H.; Ramirez, H. A. (2008). *Modified uterine transplant procedure in the sheep model*. The journal of minimally invasive gynaecology, vol. 15, no.3

28. Wranning, C. A.; Marcickiewicz, J.; Enskog, A.; Dahm-Kähler, P.; Hanafy, A.; Brännström, M. (2010). *Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels*. Human Reproduction. Vol. 25, no. 8: 1973-1979

29. Ramirez, E. R.; Nessetti, D. K. R.; Nessetti, M. B. R.; Khatamee, M.; Wolfson, M. R.; Shaffer, T. H.; Ramirez, V. Z.; Ramirez, H. A. (2011). *Pregnancy and Outcome of Uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep*. The journal of minimally invasive gynaecology, 18(2): 238-245

30. Gauthier, T.; Bertin, F.; Fourcade, L.; Maubon, A.; Marcoux, F. S.; Piver, P.; Marquet, P.; Pommepuy, I.; Plainard, X.; Couquet, C.; Cornuejols, M. J.; Essig, M.; Aubard, Y. (2011). *Uterine allotransplantation in ewes using an aortocava patch*. Human Reproduction, vol. 26, no. 11: 3028-3036

31. Wei, L.; Xue, T.; Yang, H.; Zhao, G.; Zhang, G.; Lu, Z.; Huang, Y.; Ma, X.; Liu, H.; Liang, S.; Yang, F.; Chen, B. (2013). *Modified uterine allotransplantation procedure in sheep model*. Plos one, vol. 8, issue 11

32. Gonzalez-Pinto, I. M.; Tryphonopoulos, P.; Avison, D. L.; Nishida, S.; Tekin, A.; Santiago, S.; Tzakis, A. G. (2013). *Uterus transplantation Model in sheep with heterotopic whole graft and aorta and cava anastomoses*. Transplantation Proceedings 45: 1802-1804

33. Del Priore, G.; Schlatt, S.; Malanowska-Stega, J. (2008). *Uterus transplant techniques in Primates: 10 years' experience*. Experimental and clinical transplantation 6: 87-94

34. Enskog, A.; Johannesson, L.; Chai, D. C.; Dahm-Kähler, P.; Marcickiewicz, J.; Nyachio, A.; Mwenda, J. M.; Brännström, M. (2010). *Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation*. Human Reproduction, vol. 25, no. 8, 1980-1987

35. Kisu, I.; Mihara, M.; Banno, K.; Hara, H.; Yamamoto, T.; Araki, J.; Iida, T.; Hayashi, Y.; Moriguchi, H.; Aoki, D. (2012). *A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases*. Arch Gynaecol Obstet, 285: 129-137

36. Mihara, M.; Kisu, I.; Hara, H.; Iida, T.; Araki, J.; Hayashi, Y.; Shim, T.; Narushima, M.; Yamamoto, T.; Moriguchi, H.; Kato, Y.; Tonsho, M.; Banno, K.; Aoki, D.;

- Suganuma, N.; Kagawa, N.; Takehara, Y.; Kato, O.; Koshima, I. (2012). *Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery*. Human Reproduction, vol. 27 no. 8: 2332-2340
37. Johannesson, L.; Enskog, A.; Dahm-Kähler, P.; Hanafy, A.; Chai, D. C.; Mwenda, J. M.; Diaz Garcia, C.; Olausson, M.; Brännström, M. (2012). *Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation*. Human Reproduction, vol 27, no. 6: 1640-1648
38. Johannesson, L.; Enskog, A.; Mölne, J.; Diaz Garcia, C.; Hanafy, A.; Dahm-Kähler, P.; Tekin, A.; Tryphonopoulos, J.; Morales, P.; Rivas, K.; Ruiz, P.; Tzakis, A.; Olausson, M.; Brännström, M. (2013). *Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates*. Human Reproduction, vol 28, no. 1: 189-198
39. Kisu, I.; Banno, K.; Mihara, M.; Hara, H.; Kato, Y.; Suganuma, N.; Aoki, D. (2014). *Uterine transplantation in primates: a mini-review of the literature*. Transplantation Proceedings, 46: 1213-1216
40. Fageeh, W.; Raffa, H.; Jabbad, H.; Marzouki, A. (2002). *Transplantation of the uterus – case report*. International Journal of Obstetrics and Gynaecology 76: 245-251
41. Del Priore, G.; Stega, J.; Sieunarine, K.; Ungar, L.; Smith, J. R. (2007). *Human uterus retrieval from multi-organ donors*. Obstet Gynaecol 109(1): 101-104
42. Johannesson, L.; Diaz-Garcia, C.; Leonhardt, H.; Dahm-Kähler, P.; Marcickiewicz, J.; Olausson, M.; Brännström, M. (2012). *Vascular pedicle lengths after hysterectomy*. Obstetrics and gynaecology, vol. 119, no. 6: 1219-1225
43. Wranning, C. A.; Mölne, J.; El-Akouri, R. R.; Kulberg, G.; Brännström, M. (2005). *Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium – basic studies towards uterine transplantation*. Human Reproduction vol. 20, n° 10: 2736-2744
44. Gauthier, T.; Piver, P.; Pichon, N.; Bbibes, R.; Guillaudeau, A.; Piccardo, A.; Pestel, F.; Tricard, J.; Gardet, E.; Laskar, M.; Lalloué, F.; Marquet, P.; Aubard, Y. (2014). *Uterus retrieval process from brain dead donors*. Fertility and Sterility, 102 (2): 476-482
45. El-Akouri, R. R.; Mölne, J.; Kurlberg, G.; Brännström, M. (2006). *Rejection patterns in allogenic uterus transplantation in the mouse*. Human Reproduction vol. 21, no. 2: 436-442
46. Groth, K.; El-Akouri, R. R.; Wranning, C. A.; Mölne, J.; Brännström, M. (2009). *Rejection of allogenic uterus transplant in the mouse: time-dependent and site-specific infiltration of leukocyte subtypes*. Human Reproduction Vol. 24, no. 11: 2746-2754
47. Wranning, C. A.; El-Akouri, R. R.; Groth, K.; Mölne, J.; Parra, A. K.; Brännström, M. (2007). *Rejection of the transplanted uterus is suppressed by cyclosporine A in a semi-allogeneic mouse model*. Human Reproduction Vol. 22, no. 2: 372-379
48. Groth, K.; Akhi, S. N.; Mölne, J.; Wranning, C. A.; Brännström, M. (2012). *Effects of immunosuppression by cyclosporine A on allogenic uterine transplant in the rat*.

European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology, 163: 97-103

49. Kisu, I.; Mihara, M.; Banno, K.; Hara, H.; Masugi, Y.; Araki, J.; Iida, T.; Yamada, Y.; Kato, Y.; Shiina, T.; Suganuma, N.; Aoki, D. (2014). *Uterus allotransplantation in cynomolgus macaque: a preliminary experience with non-human primate models*. Journal of Obstetrics and Gynaecology research, vol. 40, no.4: 907-918

50. Saso, S.; Logan, K.; Abdallah, Y.; Louis, L. S.; Ghaem-Maghamsi, S.; Smith, J.R.; Del Priori, G. (2012). *Use of Cyclosporine in Uterine Transplantation*. Journal of Transplantation, vol. 2012: 1-11

51. Deshpande, N. A.; James, N. T.; Kucirka, L. M.; Boyarsky, B. J.; Garonzik-Wang, Montgomery, R. A.; Segev, D. L. (2011). *Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis*. American Journal of transplantation, 11: 2388-2404

52. Deshpande, N. A.; James, N. T.; Kucirka, L. M.; Boyarsky, B. J.; Garonzik-Wang, J. M.; Cmeron, A. M.; Singer, A. L.; Dagher, N. N.; Segev, D. L. (2012). *Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis*. Liver transplantation 18: 621-629

53. Leroy, C.; Rigot, J.; Leroy, M.; Decanter, C.; Mapihan, K.; Parent, A.; Guillou, A.; Yakoub-Agha, I.; Dharancy, S.; Noel, C.; Vantyghem, M. (2015). *Immunosuppressive drugs and fertility*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 10:136.

54. Brännström, M.; Johannesson, L.; Bokstrom, H.; Kvarnstrom, N.; Mölne, J.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Milenkovic, M.; Ekberg, J.; Diaz-Garcia, C.; Gabel, M.; Hanafy, A.; Hagberg, H.; Olausson, M.; Nilsson, L. (2015). *Livebirth after uterus transplantation*. Lancet, 385: 607-616

55. Ozkan, O.; Akar, M. E.; Ozkan, O.; Erdogan, O.; Hadimioglu, N.; Yilmaz, M.; Gunseren, F.; Cincik, M.; Pestereli, E.; Kocak, H.; Mutlu, D.; Dinckan, A.; Gecici, O.; Bektas, G.; Suleymanlar, G. (2013). *Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor*. Fertility and Sterility, vol. 99, no. 2, 470-476

56. Akar, M. E.; Ozkan, O.; Aydinuraz, B.; Dirican, K.; Cincik, M.; Mendilcioglu, I.; Simsek, M.; Gunseren, F.; Kocak, H.; Ciftcioglu, A.; Gecici, O.; Ozkan, O. (2013). *Clinical pregnancy after uterus transplantation*. Fertility and Sterility, vol. 100, no. 5, 1358-1363

57. Hansen, A. (2012). *Swedish surgeons report world's first uterus transplantations from mother to daughter*. BMJ news (publicada a 20 de Setembro de 2012)

58. Brännström, M.; Johannesson, L.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Mölne, J.; Kvarnstrom, N.; Diaz-Garcia, C.; Hanafy, A.; Lundmark, C.; Marcickiewicz, J.; Gabel, M.; Groth, K.; Akouri, R.; Eklind, S.; Holgersson, J.; Tzakis, A.; Olausson, M.; (2014). *First clinical uterus transplantation trial: a six-month report*. Fertility and Sterility vol.101, no.5: 1228-1236

59. Johannesson, L.; Kvarnstrom, N.; Mölne, J.; Dahm-Kähler, P.; Enskog, A.; Diaz-Garcia, C.; Olausson, M.; Brännström, M. (2014). *Uterus transplantation trial: 1-year outcome*. Fertility and Sterility, 103(1): 199-204
60. Pratschke, J.; Neuhaus, P.; Tullius, S. G. (2005). *What can be learned from brain-dead models?*. Transplant international 18:15-21
61. Kisu, I.; Mihara, M.; Banno, K.; Umene, K.; Araki, J.; Hara, H.; Suganuma, N.; Aoki, D. (2013). *Risks for donors in uterus transplantation*. Reproductive sciences, 00(0): 1-10
62. Lefkowitz, A.; Edwards, M.; Balaya, J. (2012). *The Montreal criteria for the ethical feasibility of uterine transplantation*. Transplant international, 25: 439-447
63. Brännström, M.; Diaz-Garcia, Cesar; Hanafy, Ash; Olausson, Michael; Tzakis, Andreas (2012). **Uterus transplantation: animal research and human possibilities**. Fertility and Sterility vol.97 no.6: 1269-1276
64. Nair, A.; Stega, J.; Smith, J. R.; Del Priore, G. (2008). *Uterus transplant. Evidence and ethics*. Annal of the New York academy of sciences 1127: 83-91
65. Diaz-Garcia, C.; Johannesson, L.; Enskog, A.; Tzakis, A.; Olausson, M.; Brännström, M. (2012). *Uterine transplantation research: laboratory protocols for clinical application*. Molecular Human Reproduction, vol. 18, no. 2: 68-78